

REC'D 18 OCT 2004

WIPO

PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

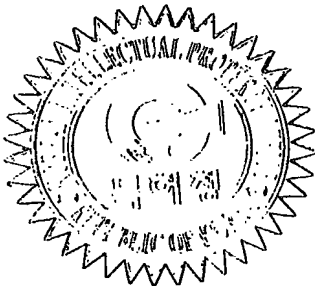
출원 번호 : 10-2003-0067588
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 09월 29일
Date of Application SEP 29, 2003

출원인 : 씨제이 주식회사
Applicant(s) CJ Corp.

**PRIORITY
DOCUMENT**

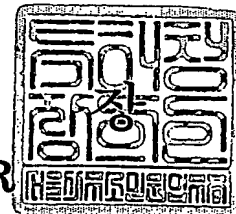
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 09 월 10 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY



1020030067588

출력 일자: 2004/9/13

【서류명】	【서지사항】
【수신처】	서지사항 보정서
【제출일자】	특허청장
【제출인】	2003.10.07
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2003-0067588
【출원일자】	2003.09.29
【발명의 명칭】	서방성 제제
【제출원인】	
【발송번호】	1-5-2003-0062697-12
【발송일자】	2003.10.04
【보정할 서류】	특허출원서
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	대리인
【보정방법】	정정



1020030067588

출력 일자: 2004/9/13

【보정내용】

【대리인】

【성명】

이영필

【대리인코드】

9-1998-000334-6

【포괄위임등록번호】

2003-042214-4

【대리인】

【성명】

이태호

【대리인코드】

9-1998-000335-2

【포괄위임등록번호】

2003-042215-1

【대리인】

【성명】

오국진

【대리인코드】

9-1999-000562-6

【포괄위임등록번호】

2003-042218-3

【취지】

특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규
정에 의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인

이영필 (인) 대리인

이태호 (인) 대리인

오국진 (인)

【수수료】

【보정료】

11,000 원

【기타 수수료】

원

【합계】

11,000 원

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0021
【제출일자】	2003.09.29
【국제특허분류】	A61K
【발명의 명칭】	서방성 제제
【발명의 영문명칭】	Sustained-release formulations
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2000-021089-8
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2002-008457-9
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2002-049689-9
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조성환
【성명의 영문표기】	CHO, Seong Hwan
【주민등록번호】	580212-1260515
【우편번호】	442-470
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 989-2 현대아파트 721동 602호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	구정
【성명의 영문표기】	KU, Jeong

【주민등록번호】	721120-1094612
【우편번호】	545-773
【주소】	전라남도 광양시 중동 동광1차아파트
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	임동권
【성명의 영문표기】	LIM,Dong Kwon
【주민등록번호】	720116-1796012
【우편번호】	449-912
【주소】	경기도 용인시 구성면 마북리 629번지 삼성래미안1차 109동 1301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	천준희
【성명의 영문표기】	CHEON,Jun Hee
【주민등록번호】	680715-1357612
【우편번호】	442-739
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 황골마을 149동 904호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	안태군
【성명의 영문표기】	AN,Tae Kun
【주민등록번호】	750916-1538010
【우편번호】	585-806
【주소】	전라북도 고창군 고창읍 월곡리 662
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	고재경
【성명의 영문표기】	KO,Jae Kyoung
【주민등록번호】	760706-2537017
【우편번호】	404-230
【주소】	인천광역시 서구 가정동 하나아파트 101동 1701호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

윤용식

【성명의 영문표기】

YOUN, Yong Sik

【주민등록번호】

650210-1067511

【우편번호】

449-912

【주소】

경기도 용인시 구성면 마북리 연원마을 벽산아파트 105동 1004호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

박충실

【성명의 영문표기】

PARK, Choong Sil

【주민등록번호】

651008-1668413

【우편번호】

467-814

【주소】

경기도 이천시 마장면 오천리 하이츠빌라 D동 203호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

서해란

【성명의 영문표기】

SUH, Hea Ran

【주민등록번호】

600718-2475926

【우편번호】

467-812

【주소】

경기도 이천시 마장면 덕평1리

【국적】

KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
이영필 (인) 대리인
이태호 (인) 대리인
오국진 (인)

【수수료】

【기본출원료】

20 면 29,000 원

【가산출원료】

3 면 3,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

0 항 0 원

【합계】

32,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 (a) 제제에 함유되는 활성성분 총 중량 중 20 ~ 95 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵; (b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및 (c) 제제에 함유되는 활성성분 총 중량의 5 ~ 80 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를 갖는 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층을 포함하는 서방성 제제를 제공한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

서방성 제제, 탐스로신



【명세서】

【발명의 명칭】

서방성 제제{Sustained-release formulations}

【도면의 간단한 설명】

도1은 본 발명의 서방성 제제의 구조를 나타낸 것이다.

도2는 실시예1, 2 및 3에서 제조한 본 발명의 서방성 제제의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도3은 실시예4에서 제조한 본 발명의 서방성 제제의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<4> 본 발명은 경구투여시 위장관에서 약 5시간 동안에 걸쳐서 2단계로 활성성분을 방출을 조절하는 서방성제제에 관한 것이다.

<5> β -교감신경 수용체 차단제 및 부정맥 치료제와 같은 순환기계 치료제는 사용시 기립성 장애 등의 순환기계 부작용이 종종 관찰되고 있는데 기립성 장애 등의 부작용은 주로 투여후 초기에 생체에서 급격하게 혈중 농도가 상승되어 발생하는 것으로 이에 따른 용출 제어가 가능한 서방성 조성물이 요구된다.

<6> 종래의 서방성 제제의 경우, 셀룰로오스 계열의 팽윤가능한 고분자 혹은 폴리에틸렌옥사이드, 잔탄검과 같은 검종류를 부형제로 사용하여 약물방출을 지연시키는 방법이 일반적으로 알려져 있다. 그러나 이 방법은 상기 제제가 물과의 접촉으로 팽윤하면서 표면적의 증가에 따

른 초기방출량의 증가를 나타내므로 0-차 방출을 얻기 힘들며 특히, β -교감신경 수용체 차단제 및 부정맥 치료제와 같은 순환기계 치료제와 같이 기립성 장애를 나타내는 약물에는 적합치 않은 방법이라 할 수 있다. 또한, 셀룰로오스 아세테이트와 같은 수불용성의 단단한 막으로 코어부분을 둘러싼 삼투정(osmotic pump)의 경우는 0-차 방출을 가지지만 필름코팅 공정에서 유기용매를 사용해야 하는 어려움과 삼투정의 방출구멍(hole)을 레이저로 뚫어야 하는 공정상의 어려움이 있다. 한편, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 계열을 이용한 비드(bead) 제조의 경우도 위에서의 약물방출이 일정하지 않아 0-차 방출을 나타내는 용출결과를 얻기 힘들다.

<7> 따라서, 초기의 급격한 약물방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출 제어가 가능한 서방성 제제가 당업계에 요구된다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<8> 본 발명은 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명은 약물을 2개의 층으로 분리하고, 이들 2개의 층 사이에 장용성 필름 코팅층을 함유시킴으로써, 초기의 급격한 약물방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출 제어가 가능한 서방성 제제를 제공한다.

<9> 따라서, 본 발명은 초기의 급격한 약물방출이 없는 서방성 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<10> 본 발명의 일 태양에 따라, 본 발명은 (a) 제제에 함유되는 활성성분 총 중량 중 20 ~ 95 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵; (b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및 (c) 제제에 함유되는 활성성분 총 중량의 5 ~ 80 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를

갖는 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층을 포함하는 서방성 제제를 제공한다.

11> 본 발명의 서방성 제제는 투여 초기에 생체내에서 급격한 혈중농도 상승을 억제함과 동시에 서방성 특성을 나타낼 필요가 있는 활성성분에 적용할 수 있으며, 예를 들어, 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 항우울제, 항히스타민제, 또는 전립선 비대증 치료제 등으로 사용되는 활성성분을 사용할 수 있다. 구체적인 활성성분의 예로는 니페디핀, 펠로디핀, 시트리진, 슈도 에페드린, 탐스로신, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 들 수 있으며, 이중 탐스로신 또는 그의 염산염에 더욱 바람직하게 적용될 수 있다.

2> 본 발명의 서방성 제제는 (a) 서방성 핵; (b) 장용성 필름 코팅층; 및 (c) 활성성분-함유 필름 코팅층의 3개의 층을 포함하며, 이중 서방성 핵은 제제에 함유되는 활성성분 총 중량 중 20 ~ 95 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를 갖는 고분자를 포함한다.

3> 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자는 고점성의 고분자로서 활성성분을 서서히, 바람직하게는 0차 속도로 방출시키는 고분자가 바람직하게 사용될 수 있다. 또한, 고점성의 고분자의 점도는 약 3.500mPa.s 내지 약 100.000mPa.s이 바람직하며, 약 4.000mPa.s 내지 약 20.000mPa.s이 더욱 바람직하다.

> 서방성 핵에 사용될 수 있는 고분자는 (히드록시프로필)메틸 셀룰로오스, (히드록시프로필)셀룰로오스, (히드록시에틸)셀룰로오스, (히드록시메틸)셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 및 왁스류(카나우바납)로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 사용할 수 있으며, 이중 (히드록시프로필)메틸 셀룰로오스를 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 서방성 핵에 사용되는 고분자의 함량은 고분자의 종류에 따라 상이할 수 있으나, 예를들어 (히드록시프로필)메틸 셀룰로오

스를 사용하는 경우, 그 사용량은 서방성 핵 총 중량에 대하여 약 10 ~ 90 중량%일 수 있으며, 바람직하게는 약 40~60 중량 % 의 범위일 수 있다.

15> 서방성 핵은 활성성분 및 상기 고분자 이외에, 통상의 첨가제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 미결정 셀룰로오스, 전분, 슈크로오즈, 락토즈, 미결정 만니톨, 인산칼슘(이칼슘 또는 삼칼슘) 등의 희석제를 사용할 수 있으며, 미결정 셀룰로오스를 사용하는 경우 서방성 핵 총 중량중 약 30~90 중량%, 바람직하게는 약 40~60 중량%의 범위일 수 있다. 또한, 결합특성 및 과립화 특성을 가지는 폴리비닐피롤리돈, 물 및 에탄올과 이소프로판올과 같은 저급 알콜 등의 용매, 경질무수구산과 같은 활택제, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 팔미테이트, 스테아르산과 같은 윤활제, 활석, 옥수수 전분과 같은 항고착제 등을 함유할 수 있다. 여기에서 폴리비닐피롤리돈의 양은 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 약 2~10 %, 활택제의 양은 0.2 내지 1 중량%, 그리고 윤활제의 양은 1.5 내지 4 중량% 일 수 있다.

6> 본 발명의 서방성 제제는 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층을 포함한다. 장용성 필름 코팅층은 위에서 서방성 핵에 존재하는 활성성분의 방출을 차단하고 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 활성성분만을 초기에 지속적으로 방출되도록 한다.

7> 장용성 필름 코팅층에 사용되는 고분자는 약 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자인 것이 바람직하며, 사용가능한 장용성 고분자는 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐계 고분자, 말레인-비닐계 고분자, 및 아크릴산 공중합체를 포함한다.

8> 상기 셀룰로오스계 고분자로는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 등을 열거할 수 있다. 폴리비닐계 고분자로는 폴리비닐알콜 프탈레이트, 폴리비닐부틸레이트 프탈

레이트, 폴리비닐아세토아세틸 프탈레이트 등을 열거할 수 있다. 말레산-비닐계 고분자로는 폴리(비닐 아세테이트, 말레산 안히드ريد), 폴리(비닐부틸 에테르, 말레산 안히드ريد), 폴리(스티렌, 말레산 모노에스테르) 등을 열거할 수 있다. 또한, 아크릴산 공중합체는 폴리메타아크릴레이트 또는 폴리메타아크릴레이트에 에틸아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트, 트리에틸아미노에틸기가 1종 또는 2종이 공중합된 공중합체를 포함한다.

- 19> 장용성 필름 코팅층은 또한 폴리에틸렌 글리콜과 같은 가소제, 즉 PEG 6000 를 함유할 수 있다. 가소제의 함량은 상기 장용성 고분자, 예를들어 아크릴산 공중합체(예를 들어, 유드라짓)를 사용하는 경우, 유드라짓 : 가소제의 중량비는 약 7 : 3 내지 9 : 1 일 수 있고, 바람직하게는 약 9 : 1 일 수 있다.
- 20> 장용성 필름 코팅층은 서방성 제제의 총 중량에 대하여 약 5 내지 약 15 중량 %, 바람직하게는 약 8~12 중량 % 일 수 있다.
- 21> 본 발명의 서방성 제제는 제제에 함유되는 활성성분 총 중량의 5 ~ 80 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s, 바람직하게는 약 4.000mPa.s 내지 약 20.000mPa.s의 점도를 갖는 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층을 포함한다.
- 22> 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 사용되는 친수성 고분자로는 아크릴산 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (polyoxyethylene sorbitan ester)를 바람직하게 사용할 수 있다.
- 23> 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 사용되는 친수성 고분자로는 아크릴산 공중합체 또는 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 및 에틸셀룰로오

스의 셀룰로오스 계열인 것이 바람직하다. 또한, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 포함되는 고분자의 양은 최종 제형, 예를들어, 정제의 크기를 제한하고 제조를 효과적으로 하기 위하여 최소한으로 유지되는 것이 바람직하다.

24> 상기 활성성분-함유 필름코팅층은 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 6000, 크리아세틴과 같은 가소제 등을 추가로 포함할 수 있으며, 코팅과정을 쉽게 하기 위해서 탈크 및 티타늄 디옥시드를 포함할 수 있다.

25> 본 발명의 서방성 제제는 투여 초기에 생체내에서 급격한 혈중농도 상승을 억제함과 동시에 서방성 특성을 나타낼 수 있도록 활성성분을 서방성 핵 및 활성성분-함유 필름 코팅층에 적절히 나누어 함유시킬 수 있다. 예를 들어, 탐스로신 또는 그의 염산염을 사용할 경우, 제제에 함유되는 탐스로신 또는 그의 염산염의 60 ~ 90 중량%가 상기 서방성 핵에 존재하고, 10 ~ 40 중량%가 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 것이 바람직하다.

3> 본 발명의 서방성 제제는 필요할 경우, 약물의 특성을 고려하여 상기 활성성분-함유 필름 코팅층 상에 추가의 코팅층을 형성할 수 있다. 예를 들어, 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 활성성분의 마멸 방지, 안정성 및 관능성 부여를 위해 밀봉코팅을 포함할 수 있다. 즉, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 친수성 고분자와 프로필렌 글리콜 등의 가소제를 4:1의 중량비로 함유한 추가 코팅층을 함유할 수 있으며, 또한 필요시 이산화티탄과 같은 안료를 포함할 수 있다.

본 발명의 서방성 제제는 상기에서 설명한 성분 및 함량을 갖도록 고형제제 즉, 정제 또는 경질캡셀제의 형태로 제조할 수 있다. 예를들어, 정제 제형으로 제조할 경우, 구체적인 제조방법은 다음과 같다.

- <28> 활성성분을 고분자(히드록시프로필메틸셀룰로오스), 직타용 부형제 아비셀 PH102 (Avicel PH102), 활택제 마그네슘 스테아레이트와 혼합한 후 타정기로 경도가 7~12 Kp가 되도록 타정하여 서방성 핵을 제조할 수 있다. 또한, 활성성분과 고분자(히드록시프로필메틸셀룰로오스), 아비셀 PH101 (Avicel PH101), HPC-L, 마그네슘 스테아레이트를 혼합 후, 압축과립기 (roller compacter)로 과립을 제조하여 20 mesh로 체과한 후 타정기로 경도가 7~12 Kp가 되도록 타정하여 서방성 핵을 제조할 수 있다.
- 29> 장용필름 코팅층은 장용성 고분자 예를 들어, 유드라짓 R-30 D (Eudragit R-30 D) 혹은 유드라짓 L-30 D (Eudragit L-30 D), PEG 6000, 소포(Antifoam) 에멀전, 및/또는 탈크를 물에 서서히 첨가한후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용필름 코팅액을 제조할 수 있다. 서방성 핵을 팬코팅기 (예를 들어, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 유입온도를 60 ~ 70℃로 하고 배출 공기 온도를 약 30 ~ 40 ℃로 하여 정제중량의 5 ~ 10 중량%가 되도록 코팅을 실시할 수 있다.
- 30> 활성성분-함유 필름 코팅층은 폴리머부와 색소부로 나눌 수 있으며, 폴리머부는 히프로멜로스 2903 mPa.s, 트리아세틴(Triacetin) 및/또는 탈크를 교반기를 이용하여 정제수에 서서히 교반한다. 계속해서 색소부는 산화티탄과 색소를 넣어 고속유화기로 분쇄한 후, 폴리머부와 색소부를 동시에 서서히 가하면서 약물코팅 현탁액을 제조한다. 장용필름 코팅된 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 유입온도를 60 ~ 80℃로 하고 배출 공기 온도가 약 40 ~ 50 ℃가 되도록 한다. 약물 코팅 현탁액을 코팅된 코어에 분무하고, 완료되면 약물 코팅된 최종적인 정제를 건조 공기로 30분간 건조를 실시한다. 코팅된 정제는 수포성 팩(알루-알루; PVDC, PE, PVC-알루)과 같이 수증기가 통하지 않는 용기에 충전하거나 캡셀안에 정제를 넣어 보관한다.

31> 상기와 같이 제조된 본 발명의 서방성 제제는 2단계로 약물을 방출하며, 경구 투여 초기에 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 약물이 위액에서 지속적으로 방출이 된 후, 소장에서 장용필름코팅층이 붕괴되고 다시 지속적으로 약물이 방출됨으로써 초기의 급격한 약물방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출 제어가 가능하다.

32> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명이 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

3> 실시예 1~3. 서방성 제제의 제조

4> (1) 서방성 핵의 제조

5> 활성성분 및 첨가제의 조성(중량: mg)을 다음 표1과 같이 하여 서방성 핵을 제조하였다.

3> 【표 1】

	실시예 1	실시예 2	실시예 3
탐스로신 염산염	0.15	0.15	0.15
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	50	20	70
아비셀 PH102	55.86	85.86	35.86
마그네슘 스테아레이트	1	1	1
핵 중량	107.01	107.01	107.01

> 혼합기에서 0.15 kg 의 탐스로신 염산염, 표1에 기재되어있는 조성비에 맞추어 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 직타형 부형제 아비셀 PH102를 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 가하여 완전히 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 회전 프레스(Korsch PH 106)에서 압축하여 각각 106.4 mg 인 백색 정제(즉, 서방성 핵)를 100,000개를 제조하였다.

<38> (2) 장용성 필름 코팅

<39> 유드라짓 L 30 D-55 (30% 수성현탁액, 14.3kg), PEG 6000 (10% 수성액, 4.15kg), 탈크 (1.1kg), 및 크레모포어(cremophor) EL (0.05kg)을 물에 서서히 첨가한후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용성 필름 코팅액을 제조하였다. (1)에서 제조한 서방성 핵을 코팅 팬 (즉, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 30 ~ 40 ℃가 되도록 하였다. 장용성 필름 코팅액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 코어에 적용하여 분무하였다. 종결시 가열은 멈추지만, 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 30분간 계속하였다. 코팅된 코어를 장치에서 추출하여 저장하였으며, 이를 건조 공기로 건조 시킨 후 상온에서 24 시간 방치하였다.

:0> (3) 약물 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

1> 물(35.007kg)을 약 70 ℃로 가열하고, 여기에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 5mPa.s (12.99kg), 탈크(0.45kg) 및 트리아세틴 (1.5kg)을 교반하면서 서서히 가하였다. 물 (17.503kg)을 가한후, 탐스로신 염산염(0.05kg)을 서서히 가하였다. 현탁액을 균질화한 후 계속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. (2)에서 제조한 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 ~ 50 ℃가 되도록 하였다. 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵에 분무하고, 약물코팅된 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 10분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 추출하여 저장하였다.

<42> 상기와 같이 제조된 서방성 정제의 평균 중량 130mg이었으며, 총 0.2mg의 탐스로신 염산염을 포함하였다.

<43> (4) 용출시험

<44> 상기에서 제조한 정제를 대상으로 용출시험을 실시하였다. 용출시험은 대한약전 일반 시험법중 용출시험 제2법에 준하여 시험하였다. 단, 37℃, 100rpm 조건으로 초기 2시간동안은 pH 1.2의 500ml에 폴리소르베이트 80 용액(1.0% a.q.) 1ml을 정확히 가한 것을 사용하였다. 나머지 3시간동안은 37℃, 100rpm 조건으로 pH 7.2의 인산염 완충액 500ml에서 실시하였다. 용출시험 결과는 다음 표1 및 도1과 같다.

<45> 【표 2】

시간 (hrs)	용출된 탐스로신 염산염의 양(중량%)		
	실시예 1	실시예 2	실시예 3
0	0	0	0
2	25.32	28.56	22.34
3	74.89	97.69	60.23
5	99.785	100.43	101.45

<46> 상기 표2 및 도1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 정제에 포함된 활성성분 0.2mg 중 약 0.05mg은 초기 2시간동안 서서히 방출하게 되고, 0.15mg은 나머지 3시간동안 서서히 방출되는 것을 알 수 있다.

7> 실시예 4

> (1) 서방성 핵의 제조

<49> 혼합기에서 91.7 kg 의 염산슈도에페드린, 118.3 kg 의 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 30.0 kg의 결합제 히드록시프로필셀룰로오즈를 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트(500g)를 가하고, 이와 함께 완전 혼합하였다. 그리고 롤러 컴팩터(roller compacter)로 리본형 과립을 제조하여 20mesh의 체로 체과를 실시하였다. 후혼합으로 다시 마그네슘 스테아레이트(500g)를 혼합한 후 회전 프레스(Korsch PH 106)에서 압축하여 각각 250.0 mg 인 백색 정제를 100,000개 제조하였다.

50> (2) 장용성 필름 코팅

51> 유드라짓 L 100-55은 14.3kg, PEG 6000 (10% 수성액, 2.05kg), 탈크 (1.1kg), 및 cremophor EL (0.05kg)을 물에 서서히 첨가한후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용성 필름 코팅액을 제조하였다. 정제 코어를 코팅 팬 (즉, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 30 ~ 40 ℃가 되도록 하였다. 장용필름-코팅 용액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 코어에 적용하여 분무하였다. 종결시 가열은 멈추지만, 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 30분간 계속하였다. 코팅된 코어를 장치에서 추출하여 저장하였으며, 코팅된 코어를 건조 공기로 건조 시킨후 상온에서 24시간 방치하였다.

> (3) 약물 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

> 물(35.007kg)을 약 70 ℃ 로 가열하고, 여기에 HPMC 2910 5mPa.s (14.75kg), 탈크 (0.45kg) 및 트리아세틴 (1.5kg)을 교반하면서 서서히 가하였다. 물(17.503kg)을 가한 후, 염산 슈도에페드린 (8.3kg)과 염산 시트린 (5kg)을 서서히 가하였다. 현탁액을 균질화한 후 계

속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. 코팅한 코어를 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 ~ 50 ℃가 되도록 하였다. 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름이 코팅된 코어에 분무하고, 약물코팅된 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 10분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 추출하여 저장하였다.

54> 전술한 것과 같이 처리함으로써 평균 중량 297.5mg을 가지는 총 100mg의 염산 슈도에페드린과 5mg의 염산 시트린을 포함하는 정제를 제조하였다.

55> (4) 용출시험

6> 상기에서 제조한 서방성 제제에 대하여 용출시험을 수행하였다. 대한약전 일반 시험법중 용출시험 제 2법에 준하여 시험하였다. 단, 37℃, 100rpm 조건으로 12시간동안 용출을 실시하였다. 시험결과는 다음 표3 및 도3에 나타낸 바와 같다.

7> 【표 3】

시간	실시예 4	
	염산 슈도에페드린 (%)	염산 시트린 (%)
0	0	0
1	8.3	100
2	17	-
4	49	-
6	70	-
8	84	-
12	100	-

정제에 포함된 활성성분 염산 슈도에페드린은 10~20%가 1~2시간동안 방출을 나타내었으며 염산 시트린은 1~2시간동안 100%방출이 나타내었다. 그리고 90~염산 슈도에페드린은 남은 10~11시간동안 서서히 방출을 나타내었다.

<59> 실시예 5.

<60> (1) 서방성 핵의 제조

<61> 활성성분 및 첨가제의 조성(중량: mg)을 다음 표1과 같이 하여 서방성 핵을 제조하였다.

<62> 【표 4】

조성	중량 (mg)
펠로디핀	4.17
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	70
아비셀 PH102	35.25
마그네슘 스테아레이트	2
핵 중량	111.42

<33> 혼합기에서 3.75 kg 의 펠로디핀, 표4에 기재되어있는 조성비에 맞추어 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 직타형 부형제 Avicel PH102를 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 가하여 완전히 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 회전 프레스(Korsch PH 106)에 서 압축하여 각각 111.42 mg 인 백색 정제(즉, 서방성 핵)를 100,000개를 제조하였다.

<4> (2) 장용성 필름 코팅

<5> 장용성 필름 코팅층은 유드라짓 L 30 D-55 (30% 수성현탁액, 14.3kg), PEG 6000 (10% 수성액, 4.15kg), 탈크 (1.1kg), 및 크레모포어(cremophor) EL (0.05kg)을 물에 서서히 첨가한후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용성 필름 코팅액을 제조하였다. (1)에서 제조한 서방성 핵을 코팅 팬 (즉, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 30 ~ 40 ℃가 되도록 하였다. 장용성 필름 코팅액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장치로 코어에 적용하여 분무하였다. 종결시 가열은 멈추지만, 정제를 건조시키기 위하여 공기

공급을 약 30분간 계속하였다. 코팅된 코어를 장치에서 추출하여 저장하였으며, 이를 건조 공기로 건조 시킨 후 상온에서 24시간 방치하였다.

<66> (3) 약물 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

<67> 물(35.007kg)을 약 70 °C 로 가열하고, 여기에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 5mPa.s (12.99kg), 탈크(0.45kg) 및 트리아세틴 (1.5kg)을 교반하면서 서서히 가하였다. 물 (17.503kg)을 가한후, 펠로디핀(0.85kg)을 서서히 가하였다. 현탁액을 균질화한 후 계속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. (2)에서 제조한 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 ~ 50 °C가 되도록 하였다. 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵에 분무하고, 약물코팅된 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 10분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 추출하여 저장하였다.

<38> 상기와 같이 제조된 서방성 정제의 평균 중량 145.81mg이었으며, 총 5mg의 펠로디핀을 포함하였다.

<69> 실시예 6

<70> (1) 서방성 핵의 제조

<71> 실시예 6의 서방성 핵의 코어성분의 조성 및 제조방법은 아래와 같다.

<72>

【표 5】

조성	중량 (mg)
니페디핀	27.5
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	70
아비셀 PH102	35.25
마그네슘 스테아레이트	2
핵 중량	134.75

73> 혼합기에서 27.5 kg 의 니페디핀, 표1에 기재되어있는 조성비에 맞추어 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(히프로멜로스 2903 mPa.s), 직타형 부형제 Avicel PH102를 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 가하여 완전히 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 회전 프레스(Korsch PH 106)에 서 압축하여 각각 134.75mg 인 백색 정제(즉, 서방성 핵)를 100,000개를 제조하였다.

74> (2) 장용성 필름 코팅

75> 장용성 필름 코팅층은 유드라짓 L 30 D-55 (30% 수성현탁액, 14.3kg), PEG 6000 (10% 수 성액, 4.15kg), 탈크 (1.1kg), 및 크레모포어(cremophor) EL (0.05kg)을 물에 서서히 첨가한후, 완전 용해될 때까지 교반하여 장용성 필름 코팅액을 제조하였다. (1)에서 제조한 서 방성 핵을 코팅 팬 (즉, Glatt 형 GC-750)에 충전시키고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온 도가 약 30 ~ 40 ℃가 되도록 하였다. 장용성 필름 코팅액을 공기압에 의해 작동되는 분무 장 치로 코어에 적용하여 분무하였다. 종결시 가열은 멈추지만, 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 30분간 계속하였다. 코팅된 코어를 장치에서 추출하여 저장하였으며, 이를 건조 공 기로 건조 시킨 후 상온에서 24시간 방치하였다.

> (3) 약물 코팅 현탁액의 제조 및 코팅

- <77> 물(35.007kg)을 약 70 °C로 가열하고, 여기에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 5mPa.s (12.99kg), 탈크(0.45kg) 및 트리아세틴 (1.5kg)을 교반하면서 서서히 가하였다. 물 (17.503kg)을 가한후, 니페디핀(5.5kg)을 서서히 가하였다. 현탁액을 균질화한 후 계속 교반하면서 실온으로 냉각하였다. (2)에서 제조한 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵을 코팅 팬에 충전하고, 공기로 따뜻하게 하여 배출 공기 온도가 약 40 ~ 50 °C가 되도록 하였다. 약물 코팅 현탁액을 장용성 필름이 코팅된 서방성 핵에 분무하고, 약물코팅된 정제를 건조시키기 위하여 공기 공급을 약 10분간 계속하여 건조한 후 정제를 장치에서 추출하여 저장하였다.
- 78> 상기와 같이 제조된 서방성 정제의 평균 중량 174.75mg이었으며, 총 33mg의 니페디핀을 포함하였다.

【발명의 효과】

- 79> 본 발명의 서방성 제제는 2단계로 약물을 방출하며, 경구 투여 초기에 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 약물이 위액에서 지속적으로 약물방출이 된 후, 소장에서 장용필름코팅층이 붕괴되고 다시 지속적으로 약물이 방출됨으로써 초기의 급격한 약물방출 없이 0-차 방출에 가깝게 용출 제어가 가능하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

(a) 제제에 함유되는 활성성분 총 중량의 20 ~ 95 중량의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를 갖는 고분자를 포함하는 서방성 핵;

(b) 상기 서방성 핵 상에 코팅된 장용성 필름 코팅층; 및

(c) 제제에 함유되는 활성성분 총 중량의 5 ~ 80 중량%의 활성성분, 및 3.500 mPa.s 내지 100.000 mPa.s 의 점도를 갖는 친수성 고분자를 포함하고, 상기 장용성 필름 코팅층 상에 코팅된 활성성분-함유 필름 코팅층;

을 포함하는 서방성 제제.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 활성성분이 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 항우울제, 항히스타민제, 또는 전립선 비대증 치료제에서 선택된 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 3】

제2항에 있어서, 상기 활성성분이 니페디핀, 펠로디핀, 시트리진, 슈도에페드린, 탐스로신, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 4】

제3항에 있어서, 상기 활성성분이 탐스로신 또는 그의 염산염인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

**【청구항 5】**

제1항에 있어서, 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자가 (히드록시프로필)메틸 셀룰로오스, (히드록시프로필)셀룰로오스, (히드록시에틸)셀룰로오스, (히드록시메틸)셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 및 왁스류(카나우바납)로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 6】

제5항에 있어서, 상기 서방성 핵에 포함되는 고분자가 (히드록시프로필)메틸 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 7】

제6항에 있어서, 상기 (히드록시프로필)메틸 셀룰로오스의 함량이 서방성 핵 총 중량에 대하여 약 10 ~ 90 중량%임을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 8】

제1항에 있어서, 상기 장용성 필름 코팅층에 사용되는 고분자가 약 pH 5 이상에서 용해되는 장용성 고분자인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 장용성 고분자가 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐계 고분자, 말레인-비닐계 고분자, 및 아크릴산 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 10】

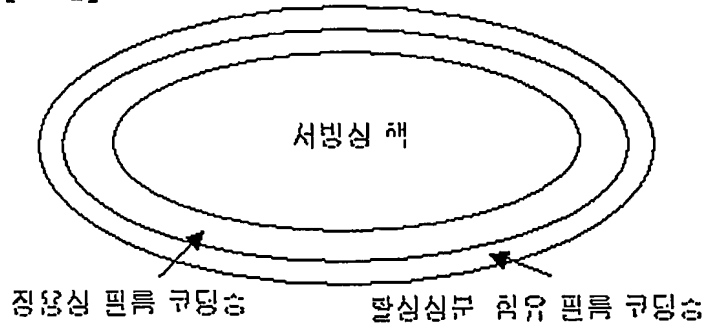
제1항에 있어서, 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 사용되는 친수성 고분자가 아크릴산 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 또는 에틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 11】

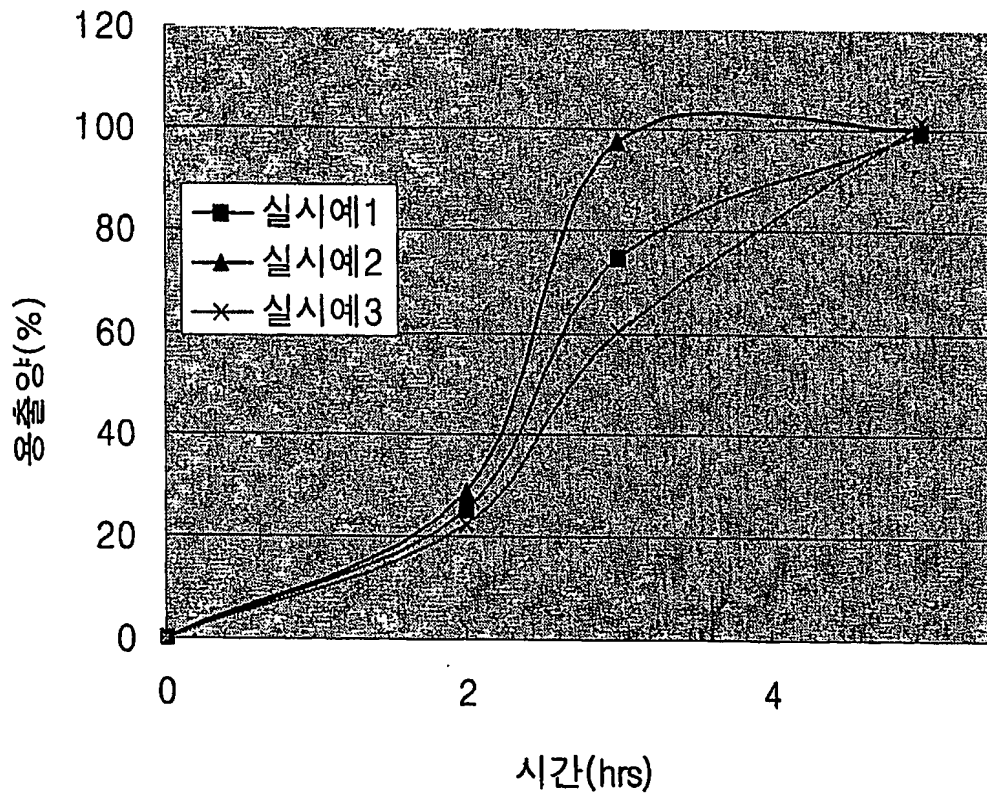
제4항에 있어서, 제제에 함유되는 탐스로신 또는 그의 염산염의 60 ~ 90 중량%가 상기 서방성 핵에 존재하고, 10 ~ 40 중량%가 상기 활성성분-함유 필름 코팅층에 존재하는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【도면】

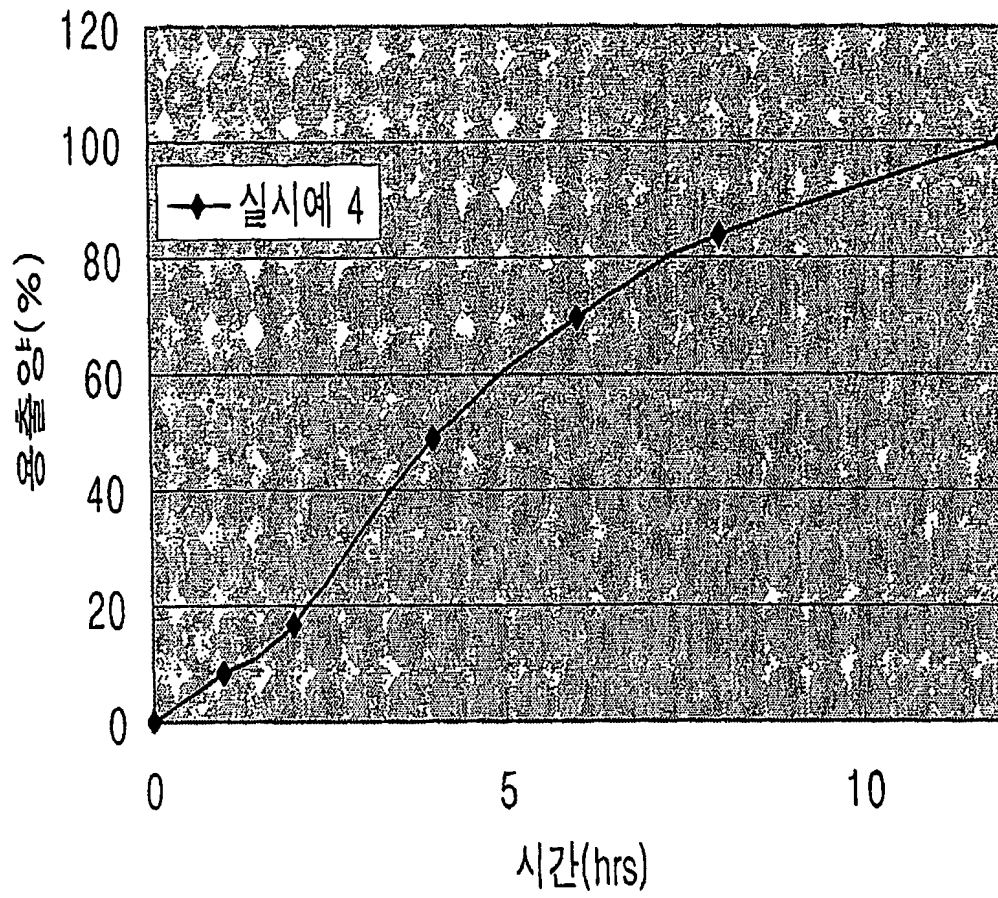
【도 1】



【도 2】



【도 3】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.